


Lijekovi i metode | Drugs and procedures



Regionalne anesteziološke tehnike liječenja karcinomske boli

Regional anesthesia techniques in cancer pain management

Livija Šakić^{1,5}, Miroslav Župčić^{2,3,4}, Ivan Šklebar^{1,5}, Tatjana Šimurina^{4,6,7}, Kata Šakić Zdravčević^{5,8} ¹ Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb² Klinika za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka³ Katedra za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci⁴ Medicinski fakultet Sveučilišta „Josip Juraj Strossmayer“ u Osijeku⁵ Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb⁶ Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Sveučilište u Zadru, Opća bolnica Zadar, Zadar⁷ Odjel za zdravstvene studije, Sveučilište u Zadru⁸ Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Deskriptori

KARCINOMSKA BOL – farmakoterapija;
 OPIOIDNI ANALGETICI – neželjeni učinci, terapijska uporaba; MORFIJ – neželjeni učinci, terapijska uporaba;
 LOKALNI ANESTETICI – terapijska uporaba;
 EPIDURALNA ANALGEZIJA; NEPODNOŠIVA BOL – liječenje; VISCERALNA BOL – etiologija, liječenje, BLOKADA ŽIVCA; IMPLANTIRANI KATETERI; KORDOTOMIJA – neželjeni učinci; PALIJATIVNA SKRB – metode

Descriptors

CANCER PAIN – drug therapy;
 ANALGESICS, OPIOID – adverse effects, therapeutic use; MORPHINE – adverse effects, therapeutic use;
 ANESTHETICS, LOCAL – therapeutic use;
 ANALGESIA, EPIDURAL; PAIN, INTRACTABLE – therapy;
 VISCERAL PAIN – etiology, therapy;
 NERVE BLOCK; CATHETERS, INDWELLING;
 CORDOTOMY – adverse effects;
 PALLIATIVE CARE – methods

SAŽETAK. Farmakološko liječenje ostaje glavni terapijski pristup pri liječenju karcinomske boli, a mogu se integrirati i druge strategije tijekom trajanja i liječenja bolesti. Kontrola boli može se postići s pomoću tehnika regionalne anestezije upotrebom trajno implantiranih katetera koji omogućuju prekidanje nociceptivnih putova odgovornih za transmisiju signala boli u središnji živčani sustav. Postavljanje katetera za primjenu analgetika na različitim mjestima u bolesnika s intraktabilnom neuropatskom karcinomskom boli omogućuje odgovarajuću analgeziju i treba biti predloženo prije eventualne primjene destruktivnih tehnika. Cilj je rada prikaz liječenja karcinomske boli s pomoću regionalnih invazivnih tehnika.

SUMMARY. Pharmacological therapy is the mainstay of treating cancer pain, but other strategies can also be integrated during the course of the disease. Control of pain can be achieved by regional anesthesia techniques using chronically implanted catheters providing interruption of nociceptive pathways responsible for pain transmission to the central nervous system. Placing catheters at different sites for administration of analgesics in patients with intractable (neuropathic) cancer pain provides adequate pain relief and has to be proposed before considering more destructive techniques. The aim of this review article is cancer pain management by using regional invasive techniques.

Prema prognozama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), u 2021. godini diljem svijeta bit će registrirano 15 milijuna novooboljelih od karcinoma te oko 9 milijuna smrtnih ishoda zbog te pojave.¹ Bol trpi 30 – 50% bolesnika s karcinomom, a njih 70 – 90% s uznapredovalom karcinomskom bolešću osjećaju umjerenu do jaku bol.^{2,3} Procjenjuje se da svake godine karcinomsku bol trpi oko 9 milijuna ljudi diljem svijeta, što je također velik zdravstveni problem.¹ Stoga je bol jedna od najstrašnijih posljedica karcinoma, a loša kontrola boli može znatno negativno utjecati na kvalitetu života.⁴ Štoviše, bol je važan prediktor preživljenja, a neodgovarajuće liječenje, olakšava progresiju metastatske bolesti.⁵ Cilj je ovog rada prikaz liječenja karcinomske boli s pomoću regionalne invazivne procedure.

Spinalna analgezija

Cilj spinalne opioidne terapije jest potaknuti oslobađanje boli primjenom niskih doza opioida u blizini

opioidnih receptora smještenih na dorzalnim rogovima kralježnične moždine.⁶ Pritom se ukupna doza primijenjenih opioida može znatno sniziti, što smanjuje učestalost opioidnih nuspojava. No, spinalni opiodi ne omogućuju uvijek odgovarajuću analgeziju. Dodatak niskih doza lokalnih anestetika, najčešće bupivakaina, može biti korisno, poglavito u bolesnika s neuropatskom boli.⁷ Valja naglasiti da intratekalno primijenjeni lokalni anestetici mogu uzrokovati senzorna i motorička oštećenja, autonomnu disfunkciju i neurotoksičnost, iako se ove nuspojave rijetko događaju kod primjene bupivakaina u dozama nižim od 45 mg/d.⁸ Izbor opioida za intratekalnu primjenu jest morfij, po-najprije zbog svojega hidrofilnog karaktera. U uspo-

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Kata Šakić Zdravčević, <https://orcid.org/0000-0001-5413-6382>
 Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera
 u Osijeku, Crkvena 2, 31000 Osijek; e-pošta: kszdravcevic@fdmz.hr

Primljeno 19. ožujka 2020., prihvaćeno 7. travnja 2020.

redbi s drugim opioidima intratekalno primijenjen morfij rezultira dugotrajnim oslobađanjem boli, čak i na višim dermatomima. Sufentanil je odgovarajuća alternativa u intolerantnih bolesnika s neželjenim nuspojavama pri primjeni morfija jer se maksimalan učinak može postići zahvaćanjem manjeg broja spinalnih opioidnih receptora.⁹ Petidin, opioid s lokalno anestetiskim svojstvima, učinkovito se rabi za selektivnu spinalnu analgeziju u bolesnika s intraktabilnom karcinomskom boli s manje nuspojava poput mučnine, povraćanja i svrbeža u usporedbi s morfijem.¹⁰ Ipak, dugotrajna primjena petidina može rezultirati akumulacijom norpetidina, glavnog metabolita petidina odgovornog za ekscitaciju središnjega živčanog sustava, posebice u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom jer je koncentracija norpetidina u plazmi ovisna o urinarnoj ekskreciji. U istraživanju koje su proveli Jaffe i suradnici deset bolesnika s neuropatskom karcinomskom boli liječeno je trajnom intratekalnom primjenom meperidina. Koncentracija meperidina i normeperidina u plazmi mjerena je u svih bolesnika prvih dana nakon započetog liječenja. Visoka koncentracija meperidina u plazmi bila je zamijećena u samo tri bolesnika. U njih je i razina normeperidina bila povišena, iako su koncentracije u plazmi bile niže od razine prihvaćene za indukciju toksičnosti središnjega živčanog sustava (500 ng/mL). Osmero bolesnika bilo je zadovoljno analgezijom. Intratekalna primjena meperidina podrazumijeva se sekundarnom linijom opioidne terapije pri liječenju neuropatske karcinomske boli u bolesnika s jakim nuspojavama kod intratekalne primjene morfina.¹⁰

Adjuvansi poput klonidina (α -2-agonist), neostigmina, lizin acetilsalicilata, analoga somatostatina, midazolama te ketamina također mogu biti primijenjeni intratekalno. Klonidin ima antinociceptivni učinak na spinalnu transmisiju signala boli.¹¹ Primijećen je također sinergistički učinak intratekalno primijenjenog klonidina i opioida u bolesnika s neuropatskom karcinomskom boli. U nekoliko nedavno objavljenih kliničkih istraživanja pri liječenju neuropatskoga bolnog sindroma preporučuje se snažna analgezija koja se postiže epiduralnom ili intratekalnom primjenom racemičnog ketamina. U prikazima bolesnika s jakim neuropatskom karcinomskom boli uspješno liječenje postiže se kontinuiranom intratekalnom infuzijom morfija, bupivakaina, klonidina i S(+)-ketamina. Tijekom paralelne primjene ketamina intratekalna doza morfija potrebna za kontrolu karcinomske boli može se sniziti zbog moguće interakcije ketamina i morfija.¹² Mehanizam djelovanja ketamina može biti bilo direktna antinocicepcija stimulacijom inhibicije spinalnih receptora N-metil-D-aspartata ili smanjenje razvoja tolerancije na morfij, koje time pojačava antinocicepciju morfijem na spinalnoj razini. Ipak, unatoč razmatranjima kliničkih iskustava u literaturi se naila-

zi na priepore s obzirom na sigurnost ketamina i njegova enantiomera S(+)-ketamina i za intratekalnu primjenu i za epiduralnu. U jednom od svojih prikaza postmortalnih histopatoloških nalaza na kralježničnoj moždini i korijenima živaca u bolesnika s teškom neuropatskom karcinomskom boli koja je bila uspješno liječena kontinuiranom intratekalnom infuzijom morfija, bupivakaina, klonidina i S(+)-ketamina Vranken je našao teške histološke abnormalnosti uključujući centralnu kromatolizu, propadanje u obliku smanjivanja živčanih stanica, neuronofagiju i pojačanu mikroglijalnu aktivnost s gliozom. Prije kliničke upotrebe potrebni su testovi potencijalne neurotoksičnosti i sigurnosna istraživanja bolusne ili kontinuirane intratekalne primjene S(+)-ketamina.

Iako spinalna analgezija može omogućiti zadovoljavajuću analgeziju u nekih bolesnika, neželjeno nezadovoljstvo može biti i do 30%.¹³ Slab odgovor na spinalnu analgeziju može se očekivati u bolesnika s epizodnim bolima pri pokretu, u onih s bolima kod kožnih ulceracija, pri neuropatskoj boli i boli povezanoj sa snažnim psihološkim čimbenikom. Komplikacije poput meningitisa zasigurno obeshrabruju davanje spinalne analgezije, što treba uvijek uzeti u obzir prije primjene ove tehnike.

Kateteri perifernih živaca u postupku liječenja karcinomske boli

Tumorska infiltracija ili kompresija tumora na periferne živce ili pleksuse može uzrokovati tešku neuropatsku bol rezistentnu na farmakološko liječenje. Iako opioidi mogu tu bol smanjiti, poznato je da povišenje doze opioida može dovesti do neprihvatljivih neželjenih događaja poput sedacije, mučnine, povraćanja, konstipacije i konfuzije s nedovoljnom analgezijom. U bolesnika s teškom boli bez odgovora na farmakološko liječenje može se pokušati s primjenom invazivne terapije boli. Perkutana cervikalna kordotomija indicira se u bolesnika s intraktabilnom boli, no ireverzibilni karakter te tehnike i pridružene komplikacije motiviraju liječnika da iscrpi sve moguće konzervativne metode. Prije primjene neuroablativnih postupaka u liječenju neuropatske boli preporučuje se razmotriti reverzibilne tehnike regionalne anestezije.

Tehnike kateterizacije perifernih živaca valjana su alternativa u postupcima liječenja teške boli zbog malignoma. Postavljanje katetera u području brahijalnog pleksusa (interskalenskim, aksilarnim, infraklavikularnim i supraklavikularnim pristupom) ili u ovojnicu femoralnog i ishijadičnog živca već su prije opisivane metode, iako primarno u poslijeoperacijskoj analgeziji.¹⁴ Kateterske tehnike za blokove perifernih živaca kod neuropatske karcinomske boli rijetke su. Dugotrajnija analgezija može biti kompromitirana komplikacijama koje se odnose na dislokaciju katetera, cure-

nje i upalu na ulaznome mjestu katetera, a i lokalne anatomske različitosti kao posljedica neoplastične bolesti mogu utjecati na sigurno postavljanje katetera. Kontinuirana primjena lokalnog anestetika s pomoću katetera uvedenog uzduž brahijalnog pleksusa može dovesti do znakovitog olakšanja boli u bolesnika s rastom tumora u tom području. U istraživanju na šest bolesnika s teškom neuropatskom boli zbog Pancoastova sindroma primjena kontinuiranog bloka brahijalnog pleksusa s aksilarnim kateterom pokazala je znakovito oslobađanje od boli i poboljšanje kvalitete života.^{15,16} Ipak, ako rast tumora u aksilarnom prostoru sprječava postavljanje aksilarnog katetera, kateter može biti postavljen uzduž brahijalnog pleksusa na cervikalnoj razini primjenjujući tada posteriorni pristup.^{17,18}

Neuropatska bol u regiji lumbosakralnog pleksusa teže se liječi. Za razliku od brahijalnog pleksusa, lumbosakralni pleksus nije obavijen jednom fascijalnom ovojnicom, stoga postavljanje katetera uzduž lumbosakralnog pleksusa nije moguće pa se opisuju drugačije tehnike koje se mogu primijeniti.^{19,20} Bolesnicima s neuropatskom boli zbog maligne infiltracije mišića psoasa i lumbalnog pleksusa kateterska primjena lokalnog anestetika kroz fasciju m. psoas omogućuje učinkovitu analgeziju.²¹ Kod bolesnika s radikulopatijom zbog tumorske infiltracije, kompresije ili oštećenja jednog živca analgezija može biti postignuta primjenom lokalnog anestetika preko katetera postavljenoga uzduž korijena živca. Važno je naglasiti da blokada samo jednog živca može dovesti do nezadovoljavajuće analgezije ako bolno područje inervira više živaca. U takvih bolesnika karcinomska bol može biti dobro kontrolirana intratekalnom primjenom samo morfija ili kombinacije morfija s lokalnim anestetikom. Također se može kombinirati i primjena lokalnoga anestetika s drugim adjuvansima poput klonidina ili midazolama. Kontinuirana primjena lokalnog anestetika uzduž perifernih živaca može biti učinkovita metoda u liječenju jake neuropatske karcinomske boli.

Neurolitički blokovi pri liječenju visceralne karcinomske boli

Visceralna bol uzrokovana abdominalnim malignim tumorima ponajprije se liječi nesteroidnim protuupalnim lijekovima i opioidima. Opisane su stoga različite neurolitičke blokade za poboljšanje palijativnog liječenja karcinoma abdominalnih organa. Provođenje neurolitičkih blokada učinkovito je u kontroli visceralnih bolnih sindroma. No, budući da ti pacijenti često osjećaju koegzistirajuću somatsku i neuropatsku bol koja se ne smanjuje samo neurolitičkom blokadom, trajna farmakološka terapija ipak može biti potrebna. Premda se različite komponente boli (somatska, visceralna ili neuropatska) teško razlikuju u bole-

snika koji trpe snažnu uznapredovalu bol, smanjenjem visceralne komponente blok može ipak ublažiti bol, smanjiti potrebe za analgeticima i opioidima, kao i njihove neželjene nuspojave.²² Opisani su različiti pristupi u postizanju neurolize uključujući interpleuralni fenolni blok, blok pleksusa celijakusa, blok inferiornoga mezenterijskoga ganglija, superiorni hipogastrični blok te blok ganglija impara.

Interpleuralni fenolni blok može biti učinkovit pri smanjenju visceralne boli kod karcinoma jednjaka. Indikacija za superiorni hipogastrični blok jest intraktabilna bol u zdjelici kao posljedica neoplastičnih bolesti (ginekološki, kolorektalni ili genitourinarni karcinomi). U jednog je pacijenta kao alternativa za blok superiornoga hipogastričnog pleksusa opisan kontinuirani blok inferiornoga mezenterijskoga ganglija, povezan sa superiornim hipogastričnim pleksusom, a za kontrolu visceralne boli iz distalnog kolona. Blokada ganglija impara uvedena je za liječenje intraktabilne neoplastične perinealne boli simpatičkog izvora. Iako ove tehnike obećavaju, potrebno je više iskustva za potvrđivanje sigurnosti i učinkovitosti tih pristupa pri liječenju karcinomske boli. Neurolitički blok pleksusa celijakusa (NBPC) najčešće se upotrebljava za kontrolu boli kod karcinoma gušterače. NBPC ima kratki analgetski učinak u 85% bolesnika, a sama kateterska tehnika s primjenom neurolitičkih lijekova ili lokalnih anestetika uklanjanja karcinomske bol u gušterači do bolesnikove smrti u njih 10 – 24%, s boljom kvalitetom života tijekom liječenja.^{23,24} Ograničenja ovih tehnika jasna su, jer progresijom tumorske infiltracije i širenjem rasadnica (metastaza) pankreatična karcinomska bol postaje multifaktorska, a u obzir se moraju uzeti i različiti mehanizmi i putovi boli (somatski, neuropatski) koji su drugačiji od visceralnih.^{25,26} Blok pleksusa celijakusa učinkovit je samo u liječenju visceralne karcinomske boli pa stoga treba razmotriti dodatnu farmakološku terapiju. NBPC s alkoholom može dovesti do nepotpunog uništavanja neuronalnih struktura celijakalne osi.²⁴ Intermitentna kateterska primjena bupivakaina omogućuje zadovoljavajuću analgeziju.²⁶

Neurodestruktivne procedure

Perkutana cervikalna kordotomija kralježnične moždine na razini C1 do C2 može biti uspješna blokada. Pouzdana je za liječenje unilateralne boli ispod razine C5. Više od 80% bolesnika ima optimalnu analgeziju od unilateralne boli. Valja ju primjenjivati kod bolesnika u terminalnom stadiju bolesti s očekivanim preživljenjem kraćim od 12 mjeseci jer se u 40% pacijenata bol vraća u roku od jedne godine. Pritom se moraju uzeti u obzir komplikacije i permanentne nuspojave poput Bernard-Hornerova sindroma (100%), retencije urina (6,5%), hemipareze (8,1%) te boli zrcalne slike

(6,5%). Bilateralna perkutana kordotomija, zbog isprepletanja sa spinoretikularnim vlaknima, može dovesti do sindroma apneje u snu ili središnjega hipoventilacijskog sindroma.²⁷ Uloga drugih tehnika poput dorzalne rizotomije, skalenotomije, spinotalamičke traktotomije, mijelotomije, cingulotomije i subarahnoidalne instilacije fenola ili alkohola u postupku liječenja karcinomske boli nije još dovoljno jasna, a prate ih i mnoge poznate komplikacije.

Sve invazivne procedure u liječenju boli moraju se izvoditi jednakim sigurnosnim postupcima kao što se izvode kirurške procedure. Prije izvođenja procedure bolesnik mora dobiti pouzdane informacije u okviru procesa dobivanja pristanka informiranog bolesnika, uz odgovarajuće mjere opreza koje će biti poduzete pri liječenju bolesnika s poremećajem koagulacije.²⁸ Valja uzeti u obzir sigurnosnu uporabu neurostimulatora, ultrazvuka te odgovarajućih igala i lijekova, a štrcaljke s lijekovima moraju biti obilježene. Poslije injekcije bilo kojega lokalnog anestetika u odgovarajućem se intervalu, ovisno o bloku, moraju nadzirati vitalne funkcije i simptomi bolesnika. Ako se upotrijebi kateeterska infuzija bilo kojega lokalnog anestetika, ona mora biti točno označena, a njezino uklanjanje kontrolirano tijekom 48 – 72 sata. Ovo se ne primjenjuje pri dugotrajnim kateterima. Poslije procedure bolesnik mora biti nadziran odgovarajuće vrijeme i dobiti relevantne informacije uključujući rizike od prolongiranog djelovanja motoričkog i osjetnog bloka. Ukoliko tijekom primjene ovih postupaka dođe do nastanka bilo koje komplikacije ili oštećenja živaca vrlo je važno pridržavati se jasnih protokola uključujući neurološki nadzor do razrješenja ili stabilizacije novonastalog stanja.²⁹

Zaključak

Oslobađanje od boli u većine se bolesnika postiže primjenom preporuka SZO-a. Upotreba trajno postavljenih katetera na različitim mjestima za primjenu analgetika u bolesnika s intraktabilnom neuropatskom karcinomskom boli omogućuje odgovarajuću analgeziju u tim situacijama i treba biti predložena prije eventualne primjene destruktivnih tehnika poput perkutane cervikalne kordotomije.

LITERATURA

- Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs* 2001;61:955–77.
- Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB i sur. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual Life Res* 1994;3:183–9.
- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK i sur. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994;330:592–6.
- Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA i sur. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016;17:131–57.
- Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symp Man* 2002;24:526–42.
- Kiehelä L, Hamunen K, Heiskanen T. Spinal Analgesia for Severe Cancer Pain: A Retrospective Analysis of 60 Patients. *Scand J Pain* 2017;16:140–5.
- Zheng S, He L, Yang X, Li X, Yang Z. Evaluation of Intrathecal Drug Delivery System for Intractable Pain in Advanced Malignancies: A Prospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6354.
- de Leon-Casasola OA, Lema MJ. Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices? *Anesth Analg* 1996;83:867–75.
- Jaffe RA, Rowe MA. A comparison of the local anesthetic effects of meperidine, fentanyl, and sufentanil on dorsal root axons. *Anesth Analg* 1996;83:776–81.
- Careskey H, Narang S. Interventional Anesthetic Methods for Pain in Hematology/Oncology Patients. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:433–45.
- Ver Donck A, Vranken JH, Puylaert M, Hayek S, Mekhail N, Van Zundert J. Intrathecal Drug Administration in Chronic Pain Syndromes. *Pain Pract* 2014;14:461–76.
- Vranken JH, van der Vegt MH, Kal JE, Kruis MR. Treatment of neuropathic cancer pain with continuous intrathecal administration of S + ketamine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:249–52.
- Vranken JH. Elucidation of Pathophysiology and Treatment of Neuropathic Pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2012;12:304–14.
- Vranken JH. Mechanisms and Treatment of Neuropathic Pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2009;9:71–8.
- Vranken JH. Current Approaches to the Management of Peripheral Neuropathic Pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2015;29:307–10.
- Vranken JH, Zuurmond WWA, de Lange JJ. Continuous brachial plexus block as treatment for the Pancoast's syndrome. *Clin J Pain* 2000;16:327–33.
- Boezaart AP, de Beer JE, du Toit C, van Rooyen K. A new technique of continuous interscalene nerve block. *Can J Anesth* 1999;46:275–81.
- Vranken JH, van der Vegt MH, Zuurmond WWA, Pijl AJ, Džoljić M. Continuous brachial plexus block at the cervical level using a posterior approach in the management of neuropathic cancer pain. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:572–5.
- Rados I, Sakic K, Fingler M, Kapural L. Efficacy of Interlaminar vs Transforaminal Epidural Steroid Injection for the Treatment of Chronic Unilateral Radicular Pain: Prospective, Randomized Study. *Pain Med* 2011;12:1316–21.
- Rados I, Sakic Zdravcevic K, Hrgovic Z. painDETECT Questionnaire and Lumbar Epidural Steroid Injection for Chronic Radiculopathy. *Eur Neurol* 2012;69:27–32.
- Vranken JH, Van der Vegt MH, Ubags L, Pijl AJ, Džoljić M. Continuous sacral nerve root block in the management of neuropathic cancer pain. *Anesth Analg* 2002;95:1724–5.
- Vranken JH, Zuurmond W, de Lange JJ. Increasing the efficacy of a Celiac Plexus Block in patients with severe pancreatic cancer pain. *J Pain Symp Man* 2001;22:966–77.

23. *Koyyalagunta D, Engle MP, Yu J, Feng L, Novy DM.* The Effectiveness of Alcohol Versus Phenol Based Splanchnic Nerve Neurolysis for the Treatment of Intra-Abdominal Cancer Pain. *Pain Phys* 2016;19:281–92.
24. *Rahman A, Rahman R, Macrinici G, Li S.* Low Volume Neurolytic Retrocrural Celiac Plexus Block for Visceral Cancer Pain: Retrospective Review of 507 Patients With Severe Malignancy Related Pain Due to Primary Abdominal Cancer or Metastatic Disease. *Pain Phys* 2018;21:497–504.
25. *Sousa Correia J, Silva M, Castro C, Miranda L, Agrelo A.* The Efficacy of the Ganglion Impar Block in Perineal and Pelvic Cancer Pain. *Support Care Cancer* 2019;27:4327–30.
26. *Vranken JH, Zuurmond WWA, van Kemenade FJ, Dzoljic M.* Neurohistopathological Findings after a Neurolytic Celiac Plexus Block with Alcohol in Patients with Pancreatic Cancer Pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:827–30.
27. *Sanders M, Zuurmond W.* Safety of unilateral and bilateral percutaneous cervical cordotomy in 80 terminally ill cancer patients. *J Clin Oncol* 1995;13:1509–12.
28. *Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM.* Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999–1015.
29. *UEMS Section and European Board of Anaesthesiology.* EBA Safety recommendations for Invasive Procedures in Pain Medicine (Acute and Chronic). 2016 Feb 14. Dostupno na: <http://www.eba-uems.eu/resources/PDFS/safety-guidelines/EBA-Safety-recommendations-for-Invasive-Procedures-in-Pain-Medicine-2016.pdf>. Pristupljeno 26. 2. 2020.